

엔테비르정 (엔테카비르) 0.5mg

【원료약품 및 그 분량】1정 중

엔테카비르(별과)..... 0.53mg

(엔테카비르무수물로서 0.5mg)

동률유래성분 유당수화물-기원물질 : 소, 사용부위 : 유유

【성상】

흰색의 삼각형 모양의 필름코팅정

【효능·효과】

활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아마노전이효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직 학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

【용법·용량】

· 이 약은 공복 식식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구투여한다.

· 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg(시럽제의 경우 10mL)을 경구투여한다.

· 라미부딘 저항성 환자, 즉, 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험 하였거나, 라미부딘 저항성 변화가 있는 16세 이상의 환자 : 1일 1회 공복시 엔테카비르로서 1mg (시럽제의 경우 20mL)

· 신부전환자 : 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경구 소실률은 감소 한다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다.

크레아티닌 청소율 (mL/min)	엔테카비르 용량	라미부딘 저항성 환자에서의 엔테카비르 용량
≥ 50	1일회 0.5mg	1일회 1mg
30 ~ 50	1일회 0.25mg* 또는 48시간마다 0.5mg	1일회 0.5mg 또는 48시간마다 1mg
10 ~ < 30	1일회 0.15mg* 또는 72시간마다 0.5mg	1일회 0.3mg* 또는 72시간마다 1mg
< 10, 혈액투석* 또는 CAPD	1일회 0.06mg* 또는 7일마다 0.5 mg	1일회 0.1mg* 또는 7일마다 1mg

a : 0.5mg보다 적은 용량은 시럽제 사용이 권장된다.

b : 혈액투석 일대 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여한다.

(신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중"8. 신부전환자에 대한 투여 참조")

【사용상의 주의사항】

1. 경고

뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항데로트바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방종이 있는 중증 간증과 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자들일 수 있다. 간질환에 대한 알려진 위험인자들을 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사제를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험 인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었다. 유산증이 보고되었으며, 종종 간다사기/농장매, 다른 심각한 의학적 상태(medical con dition) 또는 약물노출과 관련된 것이었다. 간다사기증징을 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높다. 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치와 상승없는 간증대와 지방증을 포함)을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사치가 나타나면 일시중지 되어야 한다.
2) 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증 급성화해 보고되었다. 항 B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 간기능을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항 B형간염 요법을 개시할 수 있다.
3) 이 약은 효과적인 HIV(인면역결핍바이러스)치료를 받고 있지 않는 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자들을 대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료 받지 않은 환자에게 만성 B형 감염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 유사제나소 억제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있음이 제현된 임상시험 경험에서 나타났다. 그러므로 효고는 항데로트바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료가 권장되지 않는다. 이 약을 사용하기 전에 환자 들은 HIV 항체 테스트가 필요하다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galac tose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. (유당 함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 신부전 : 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 환자에서는 용량조절이 권장된다.
2) 간기능 수여자 : 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간기능 수여자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.

4. 이상반응

1) 성인에서의 임상적 이상반응
2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=183), 라미부딘(n=2858)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간의 중앙값은 A463022 및 A463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69 주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A463028과 A463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 51주였다. 이들 연구에서 이 약과 라미부딘의 안전성은 유사하였다.
이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라미부딘에서 4%였다.
라미부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈다.

표 1. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중증도~중증(Grade 2~4)의 임상적 이상반응^a

분류/이상반응	뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg (n=679)	라미부딘100mg (n=668)	이 약 1mg (n=183)	라미부딘 100mg (n=190)
중등도~중증의 이상반응 (Grade 2~4) ^d	15%	18%	22%	23%
위장관계				
설사	1%	0	1%	0
소화불량	1%	1%	1%	0
오심	1%	1%	1%	2%
구토	1%	1%	1%	0
전신				
피로	1%	1%	3%	3%
신경계				
두통	2%	2%	4%	1%
어지러움	1%	1%	0	1%
졸음	1%	1%	0	0
정신신경계				
불면증	1%	1%	0	1%

a : 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함

b : 임상연구A463-022및 A463-027

c : 임상연구 A463-026 및 라미부딘에 대해 제발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 제 가지 용량과 라미부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 A463-014의 이 약 1mg과 라미부딘 치료 arm을 포함
d : 임상검사치 이상
이 약과 라미부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검사치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈다.

표 2. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상검사치 이상^a

검사	뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험 없음 ^a		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg(n=679)	라미부딘 100mg(n=668)	이 약 1mg(n=183)	라미부딘 100mg(n=190)
중증도~중증의 임상검사치 이상(Grade 3~4) ^b	35%	36%	37%	45%
ALT > 10 x ULN 및 2 x 기준값	2%	4%	2%	11%
ALT > 5.0 x ULN	11%	16%	12%	24%
알부민 (< 25g/dL)	<1%	<1%	0	2%
총빌리루빈 > 2.5 x ULN	2%	2%	3%	2%
리파제 ≥ 21 x ULN	7%	6%	7%	7%
크레아티닌 > 3.0 x ULN	0	0	0	0
확인된 크레아티닌증가 ≥ 0.5 mg/dL	1%	1%	2%	1%
고혈당, 질식 > 250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^d	4%	3%	4%	6%
혈뇨 ^e	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

a : 알부민(모든 치료중 값< 2.5g/dL), 확인된 크레아티닌 증가 ≥ 0.5mg/dL, ALT>10 x ULN 및 > 2 x 기준값을 제외하고, 모든 변수에 대해 기준값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료중 값

b : 임상연구 A463-022 및 A463-027

c : A463-026 시험 및 라미부딘 투여 중 바이러스혈증의 재발을 경험한 피험자에서 52주까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적으로 라미부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상.

다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 A463-014 시험의 이 약 1mg과 라미부딘 투여군을 포함.

d : 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 횡장효소 및 뇨검사를 포함

e : Grade 3 = 3+, large, ≥500 mg/dL; Grade 4 = 4+, 환자 중, 1명
f : Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = ≥4+, 다른, 중증, 혈뇨 없음
ULN = upper limit of normal(정상 상한치)

이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기준값보다 2배 이상의 ALT상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었다. 이들 대부분의 약화는 ALT상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 2log10/mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었다. 치료종에는 주기적인 간기능 검사가 권장된다.

3) 치료 중단 후 간염의 악화

간염의 악화 또는 ALT 약화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기저상태의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값)의 2배 초과로 정의한다. 투여를 중단한 모든 피험자에 대하여(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료종료 후 ALT가 악화된 피험자의 비율을 나타낸다. 이러한 시험들에서, 피험자의 하위군에서 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우에 52주 또는 이후의 약이 중단이 허용되었다. 이 약을 치료받음에 상관없이 중단한 경우에는 치료종지 후 간수치 상승률이 더 높았을 수 있다.

표 3. 3개 임상연구에서 치료 중단 추적기간 동안 간염의 악화(A463-022, A463-027, A463-026)

	ALT상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라미부딘
뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험이 없음		
HBeAg-양성	4/174(2%)	13/147(9%)
HBeAg-음성	24/302(8%)	30/270(11%)
라미부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

a : 대조값은 기저상태의 최소값 또는 투여종료시의 최종측정값이다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였으며 라미부딘을 투여한 피험자에서는 10주였다.

4) HIV/HBV 동시감염

A463038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1mg의 안전성 프로파일은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였다. 이는 비-HIV(인면역결핍바이러스)감염 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였다 [1, 경고 참조]

5) 간기능 수여자

공개 라벨이며, 간기능 후 수행한 연구 [9, 간부전 환자에 대한 투여 참조]에서, 이 약을 투여 받은 65명 피험자에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들은 비-HIV 환자를 받은 환자들에서 예상되는 발생빈도 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일치성이 있었다.

6) 소아 피험자에서 임상 시험 경험

임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상 반응률은 다른 약의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

2세에서 18세의 소아 환자에서 이 약의 안전성은 만성 HBV 감염이 있는 환자를 대상으로 진행 중인 두 개의 임상시험(2상 약학적 시험A463028과 3상 임상시험A463189)에 보고되었다. 이 임상시험은 이 약으로 중간 추적기간 60주 동안 치료 받은 170명의 HBeAg-양성 피험자에서의 경험을 반영한다. 이 약으로 치료받은 소아 피험자들에서 관찰된 이상 반응은 성인에서 이 약으로 수행한 임상시험에서 관찰된 이상반응과 일관성이 있었다. 소아 피험자의 1% 초과에서 보고된 약용 유해 반응은 복통, 발진, 맛이 안 좋음(poor palatability)(제품 맛 이상), 오심, 설사, 구토를 포함하였다.

7) 시판 후 조사 경험

(1) 이 약의 시판 후 조사에서 보고된 이상반응 들은 다음과 같다. 이들 이상반응들은 전체 크기를 알 수 없는 모집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실히 평가하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 불가능하다.
a) 면역계 부작용 : 아나필락시사이드 반응(Anaphylatoid reaction)
b) 대사 및 영양장애 : 유산증
c) 간담즙증 장애 : 아마노기전지효소 증가
d) 피부 및 피하조직 부작용 : 탈모, 발진
(2) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재사용을 위하여 6년동안 3,367명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.75%(255/3,367명, 380건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 유해사례 발현율은 1.60%(54/3,367명, 67건)로 피로가 0.30%(10/3,367명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음은 상복부통 0.24%(8/3,367명, 8건), 가슴쓰림 0.21%(7/3,367명, 8건), 소화불량 0.18%(6/3,367명, 6건), 오심 0.12% (4/3,367명, 4건) 등의 순으로 나타났다.
또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(9/3,367명, 19건)로 간신 생률 0.15%(5/3,367명, 5건), 복강나출혈, 복수 각 0.03%(1/3,367명, 2건), 문맥압 항진 위험증, 복통, 위장관출혈, 담관염, 간성노증, 비종격막염, 폐출혈, 눈가물미부질한, 위혈관증, 만성 부비동염 각 0.03%(1/3,367명, 1건)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발 현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(188/3,367명, 253건)로 가슴쓰림 0.65%(22/3,367명, 23건), 기기 0.62%(21/3,367명, 21건), 상복부통 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침, 간신생률 각 0.24% (8/3,367명, 8건), 가려움증 0.21%(7/3,367명, 7건), 가슴통증 0.18%(6/3,367명, 6건), 변비, 복통, 허리통증 각 0.15%(5/3,367명, 5건), 복부불쾌감, 쿨통 각 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약으로의 치료가 HBV의 성관계나 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절하게 주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 그러므로, 적절한 주의가 수반되어야 한다.
2) 음식물과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18~20% 정도 흡수가 감소되었다. 따라서 공복에 복용하도록 한다.
3) 저항성
① In cell culture : 세포에 기초한 연구에서, 라미부딘-내성 균주에 대한 엔테카비르 표현형 감수성의 8~30배 저하(reduction)가 발견되었다. 엔테카비르 표현형 감수성에서의 그 이상의 저하(70배)에는 rtT184, rtS202, 또는 rtM250 잔기에서의 추가적 치환과 함께, 또는 HBV

중합효소 내 rt169의 치환유무와 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 rtM204/V 또는 rtM240/V과 rtL180M의 아마노산 치환이 요구된다.
② 임상적 저항성의 투여 경험에 없는(Nucleoside-naïve) 피험자 :

뉴클레오시드 투여경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험(A463022, A463027 및 rollover 시험 A463901)에서 96주까지 이 약을 투여받은 562명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에서(0)300copies/mL 혈청-HBV DNA 유전자형 평가를 실시하였다. 96주까지, 2명(2/562 = 1%)의 피험자 에서 rtS202G rtM204V 및 rtL180M 치환과 함께 rtS202G 아마노산 치환 발생의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 ≥ 1log10 이상 증가)을 경험하였다. 또한, rtT184, rtS202, 또는 rtM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, rtM204/V와 rtL180M, rtL80I, 또는 rtV173L 아마노산 치환 발생이 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자 3명(3/562 = 1%)에서의 HBV에서 발견되었다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 중 75%(202/269)가 마지막 투여시점(96주 까지)에서 HBV DNA수치가 300copies/mL 이하를 나타냈다.

96주까지 임상시험에서 정의된 완전 반응(complete response)을 달성하지 못한 HBeAg-양성(n=243) 또는 HBeAg-음성(n=39) 치료 naïve 피험자들에게는 rollover 시험에서 이 약을 사용한 치료를 지속할 수 있게 제안하였다. HBeAg-양성의 완전 반응은 (0.7Meq/mL(약 7 x 10⁶copies/mL) 혈청 HBV DNA이면서 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 (0.7 Meq/mL HBV DNA이고 ALT가 정상범위 상태이다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테 카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자와 8명의 HBeAg-음성 환자들이 장기간의 추적 rollover 연구에 참여 하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 이 rollover 연구에 참가한 149명의 환자들 중에서 88%(131/149), 92%(137/149), 및 92%(137/149)가 각각 144주, 192주, 및 240주(투여 종료 포함)째까지 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였다. 각각의 대조값 분리주들로부터 유전자형 평가가 가능한 분리주들을 비교하였을때 엔테카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주째에 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(rtM204와 rtL180M 치환이 있는 상태 예)의 누적 발현 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다.

라미부딘-내성 피험자 :

라미부딘-내성 HBV 시험들에서(A463026, A463014, A463015, 및 rollover 시험 A463901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주까지, 피험자 22명(22/190=12%)에서의 HBV에서 rtM204/V(rtL180V 이 있거나/없는), rtL80V, 또는 rtV173L/M 아마노산 치환이 있는 상태에이 rtS202, rtT184, 또는 rtM250(189번화환이 있거나/없는) 내성 관련 아마노산 치환이 나타났으며, 이 중 16명이 바이 러스 돌파현상을 경험하였고최저치에서 ≥1log10이상 증가, 이 중 4명은 (300copies/mL 미만 억제되지 않았다. 이러한 4명의 피험자들에서의 HBV는 기저상태에서 엔테카비르 내성 치환을 보였으며 이후 라미부딘으로 투여를 변경하였다. 22명의 피험자 외에, 3명의 피험자가 rtM204/V 및 rtL180M, rtL80V, 또는 rtV173L/M의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였다. 내성 치환의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자로부터의 분리주에 대해(n=191), 대조값으로부터의 엔테카비르 EC50의 중앙 배수 변화(fold-change)값은 기저 상태에서 19배 및 바이러스 돌파현상에서 106 배였다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들을 투여 종료(96주 까지)시에 40%(31/77)가 300copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다.

96주까지 이 임상시험에서 정의한 완전 반응을 보이지 못한 라미부딘-내성 환자들(n=157)에게는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제안하였다. 환자들은 144주째까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들은 장기간 추적 연구에 참여 하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 144주, 192주, 240주(투여 종료)를 포함까지 34%(27/80), 35%(28/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다. 48, 96, 144, 192, 240주째에 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비르 내성관련 치환을 (rtM204/V (rtL180M이 같이 있거나 없는) 상태)에서이 HBV의 누적 발현가능성은 각각 6.2%, 15.6%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였다. 6명 환자들의 HBV는 엔테카비르 치료 중에 rtA181C/G/S/7T 아마노산 치환을 나타냈다. 그리고 이들 중 4명은 rtT184, rtS202 또는 rtM250 에서 엔테카비르 내성과관련 치환들을 나타냈고 1명은 기저치에서 rtT184S 치환을 나타냈다. 기저치에서 rtA181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서 2명은 기저값에서 rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이들 치환을 나타냈다.

교차 내성 :

HBV 뉴클레오시드 유사제들 간에 교차내성이 관찰되었다. 세포기반 분석에 의하면, 엔테 카비르는 라미부딘과 라미부딘 저항성 rtM204/V±rtL180M 치환을 가진 HBV 에서 야생형 HBV (wild-type HBV)에 비교하여 HBV DNA 합성의 차폐 정도가 8~>30배 낮았다. rtL180M, rtL80I/V, 또는 rtV173L 이 있거나 없는 rtM204/V 치환들은 라미부딘과 탈바부딘 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대하여 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 또한 감소시킨다. 아데포비어 저항성과 관련된 rtN236T 또는 rtA181V 치환이 encoding 된 재조합 HBV는 세포 배양 시험에서 엔테카비르에 대한 감수성이 있었다.(각각 0.3-와 1.1-배 변화). 아데포비어 저항성 관련 치환을 가진 HBV (HIV harboring adenoivr resistance associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에서 정립되지 않았다. 엔테카비르 요법에 실패한 라미부딘 불응성 피험자들에서 분리된 HBV는 아데포비어에는 반응성이 없었으나, 라미부딘에는 저항성을 유지하였다.

4) 약동학적 특성

① 흡수 : 건강한 피험자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였다. 6~10일간 1일 1회 투여한 후 약 2배의 누적을 보이며 정상상태에 도달하였다. 표준 고지방식이나 경장식과 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 흡수차이, Cmax 의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였다.
② 분포 : 엔테카비르의 추정 분포용량은 전신 수반량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미한다. in vitro에서 사람의 혈청단백매에 대한 단백질결합은 약 13%였다.
③ 대사 및 배설 : 엔테카비르는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카비르의 혈장농도는 최종 배설 반감기가 약 128~148시간으로 bi-exponential하게 감소하였다. 관찰된 약률 누락수치는 1일 1회 투여에서 2배로, 약 24시간의 유효 누적반감기를 의미하였다. 엔테카비르는 주로 신장으로 배설되며, 신장소송은 용량과 무관하게 360~471mL/min에서 사구체여과 및 총체노란 분비 과정을 거친다.
5) 만성 B형 간염 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포괴상염과 같은 결과간의 상관관계는 알려져 있지 않다.

6. 상호작용

1) 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 농동작용 세노관분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있다. 라미부딘, 아데포비어 디피복실 및 푸마르산 테노포비어 디아프록시과 병용에서 유인한 약물 상호작용을 조사하지 않았다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지는 않았다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.
2) In vitro 및 in vivo연구로 이 약의 대사를 평가하였다. 이 약은 시토크롬 P450효소계의 기질이나 유도제, 저해제가 아니다. 사람에게 보다, 약 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 시스템의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2A6, 3A4, 2B6, 2E1을 저해하지 않았다. 시험에서 관찰된 것 보다 약 340 배 더 높은 농도에서, 이 약은 시스템의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 2B6를 유도하지 않았다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450시스템에 의해 대체되거나, 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것이다. 이 약과, 기저의 CYP 기질의 약동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것이다.
3) 안전성용량의 싸이클로스포린(n=51)나 타크롤리무스(n=4) 치료를 받고 있는 HBV-감염된 간기능 수여자에서 있어서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자에 대한 노출량과 약 2배였다. 변화된 신장 기능에 이들 피험자들에게 엔테카비르의 노출을 증가시켰다. 이 약과 싸이클로스포린이나 타크롤리무스의 약동학적 상호작용 가능성에 대해서는 구체적으로 평가되지 않았다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간기능 수여자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여 중에는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

1) 임부(Pregnancy Category C)

임신부에 대한 적절하게 잘 진행된 연구는 없었다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. 임신부에 대한 연구와 모체로부터 유래하여 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다. 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절하게 조정해야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 하지만, 이 약의 주성분은 젖트의 유즙으로 분비된다. 많은 의약품들이 사람의 유즙으로 분비가 되고 수유 중인 유아에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용 때문에, 수유하는 모환간지 치료 중단과 수유의 이익 등의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단하여야 한다.

3) 소아

이 약은 HBeAg-양성의 만성 HBV에 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피험자를 대상으로 한 두 개의 임상시험에서 연구되었다. 뉴클레오시드 저해제 치료 경험 없는 라미부딘 치료받은 적 없는 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피험자에서 0.015mg/kg(최대 0.5mg 1일 1회) 또는 0.03mg/kg(최대 1mg 1일 1회)로 각각 투여 받은 임상시험 A463028에서 이 약의 노출이 연구 되었다. 무작위배정, 위약 대조 치료 시험인 임상시험 A463189에서 치료 경험에 없는 소아 피험자에서 선택된 용량의 안전성과 유효성이 확인되었다